ECOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

ANNÉE 1983 N° 26

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE PHARMACOCINÉTIQUE DES PRÉPARATIONS DERMATOLOGIQUES DE PHENYLBUTAZONE CHEZ LE CHEVAL

THÈSE

POUR LE DOCTORAT VÉTÉRINAIRE
DIPLÔME D'ÉTAT

présentée et soutenue publiquement en 1983
devant l'Université Paul Sabatier de Toulouse
par

Monsieur DOLLE Patrick

né, le 17 Juin 1953, à VITREY SUR MANCE (Haute-Saône)

Jury :

Président : Professeur MONTASTRUC
de l'Université Paul Sabatier de Toulouse

Assesseurs : Professeur RUCKEBUCH
Professeur TOUTAIN
de l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse

UNIV.
LEIDEN
ZOOL.

ECOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE
ANNÉE 1983 N° 26

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE PHARMACOCINÉTIQUE DES PRÉPARATIONS DERMATOLOGIQUES DE PHENYLBUTAZONE CHEZ LE CHEVAL

THÈSE

POUR LE DOCTORAT VÉTÉRINAIRE DIPLÔME D'ÉTAT

présentée et soutenue publiquement en 1983
devant l'Université Paul Sabatier de Toulouse
par

Monsieur DOLLE Patrick

né, le 17 Juin 1953, à VITREY SUR MANCE (Haute-Saône)

Jury :

Président : Professeur MONTASTRUC
de l'Université Paul Sabatier de Toulouse

Assesseurs : Professeur RUCKEBUCH
Professeur TOUTAIN
de l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse

MINISTERE DE L'AGRICULTURE

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

Directeur ..... M. LAUTIE

Directeur honoraire ..... M. FLORIO

Professeurs honoraires ..... MM. BRIZARD
SAURAT
GODFRAIN

PERSONNEL ENSEIGNANT

CHAIRE DE PHARMACIE ET TOXICOLOGIE

Professeur titulaire ..... Mme BURGAT-SACAZE
Maître-Assistant ..... M. PETIT

Pharmacie et Toxicologie

CHAIRE DE PHYSIQUE ET CHIMIE BIOLOGIQUES ET MEDICALES

Professeur titulaire ..... MM. RICO
Professeur sans chaire ..... BRAUN
Maître-Assistant agrégé ..... BENARD

Physique biologique et médicale
Chimie biologique et médicale
Informatique biologique et médicale

CHAIRE D'ANATOMIE DES ANIMAUX DOMESTIQUES

Professeur titulaire ..... MM. PAVAUX
Maître-Assistant ..... LIGNEREUX
Maître-Assistant ..... SAUTET

Organogénèse - Tératologie
Anatomie Générale - Anatomie appliquée

CHAIRE DE PHYSIOLOGIE, PHARMACODYNAMIE ET THERAPEUTIQUE

Professeur titulaire ..... MM. RUCKEBUSCH
Professeur sans chaire ..... FARGEAS
Maître-Assistant Agrégé ..... TOUTAIN

Physiologie - Pharmacodynamie -
Thérapeutique

.../

CHAIRE D'HISTOLOGIE - ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Professeur titulaire	MM. VAN HAVERBEKE
Professeur sans chaire	CABANIE
Maître Assistant Agrégé	MAGNOL

Histologie - Embryologie
Anatomie Pathologique - Clinique

CHAIRE D'HYGIENE ET INDUSTRIE DES ALIMENTS D'ORIGINE ANIMALE

Professeur titulaire	MM. LABIE
Maître de Conférences	EECKHOUTTE
Maître Assistant Agrégé	Mme BENARD

Hygiène, Inspection, Contrôle et
Technologie des denrées alimentaires
d'origine animale - Clinique

CHAIRE DE PARASITOLOGIE ET MALADIES PARASITAIRES

Professeur titulaire	MM. DORCHIES
Maître de Conférences	FRANC
Maître Assistant	DUCOS DE LAHITTE

Zoologie appliquée - Ecologie -
Parasitologie externe - Dermatologie
Parasitologie interne - Clinique

CHAIRE DE SEMIOLOGIE ET PATHOLOGIE MEDICALE DES EQUIDES ET CARNIVORES ET DE LEGISLATION

Professeur titulaire	MM. LESCURE
Maître de Conférences	GUELFI
Maître Assistant	REGNIER

Sémiologie et Pathologie Médicale des
Equidés et Carnivores
Législation Vétérinaire et Déontologie -
Clinique

CHAIRE DE PATHOLOGIE MEDICALE DU BETAIL ET DES ANIMAUX DE BASSE-COUR

Professeur titulaire	MM. TOURNUT
Maître de Conférences	BEZILLE
Maître Assistant	JOUGLAR

Sémiologie et Pathologie Médicale
du Bétail et des animaux de basse-cour
Clinique - Consultation itinérante

.../

CHAIRE DE PATHOLOGIE CHIRURGICALE

Professeur titulaire	MM. CAZIEUX
Maître de Conférences	GENEVOIS
Maître Assistant agrégé	AUTEFAGE
Maître Assistant	FAYOLLE

Propédeutique et Sémiologie chirurgicale
Radiologie - Technique chirurgicale -
Anesthésiologie - Pathologie Chirurgicale
Traumatologie - Podologie orthopédique -
Clinique

CHAIRE DE PATHOLOGIE DE LA REPRODUCTION

Professeur titulaire	MM. FERNEY
Professeur sans chaire	ROYAL
Maître-Assistant	BERTHELOT

Pathologie de l'appareil génital et de la mamelle - Sémiologie et propédeutique -
Pathologie de la Reproduction -
Obstétrique et pathologie du nouveau-né
Clinique - Consultation itinérante

CHAIRE DE MALADIES CONTAGIEUSES - ZOONOSES - LEGISLATION SANITAIRE

Professeur titulaire	MM. CHANTAL
Maître Assistant	PICAVET
Maître-Assistant	LACHERETZ

Epidémiologie - Maladies Contagieuses
Zoonoses - Législation sanitaire -
Clinique

CHAIRE DE PATHOLOGIE GENERALE - MICROBIOLOGIE - IMMUNOLOGIE

Professeur titulaire	MM. LAUTIE
Maître Assistant	PELLERIN
Maître Assistant	MILON

Microbiologie - Immunologie -
Pathologie Générale

CHAIRE D'ELEVAGE ET ECONOMIE

Professeur titulaire	MM. QUEINNEC
Professeur sans chaire	DARRE
Maître Assistant	Mme QUEINNEC

Ethnologie - Génétique animale -
Extériéur - Zootechnie et économie générales
Ethologie appliquée, Sciences, Techniques,
Economie de l'Elevage et des Productions
animales - Insémination artificielle -
Organisation de l'Elevage

.../

CHAIRE D'ALIMENTATION

Professeur titulaire	MM. FALIU
Professeur sans chaire	GRIESS
Maître Assistant	ENJALBERT

Botanique appliquée et bromatologie
Agronomie - Alimentation

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

MM. les Professeurs ANGELIER, ARMENGAUD, COMBES, COMBRET, CROS, FERNET et MAZENC.

La Faculté et l'Ecole déclarent n'être pas responsables des opinions émises par les candidats (délibération de la Faculté en date du 10 Mai 1891 et du Conseil de l'Ecole en date du 13 Juin 1924.

A Monsieur le Professeur MONTASTRUC
de l'Université Paul-Sabatier
qui nous a fait l'honneur d'accepter
la présidence de notre jury de thèse

Hommage respectueux.

A Monsieur Le Professeur RUCKEBUSCH
de l'Ecole Nationale Vétérinaire
de Toulouse qui nous a fait l'honneur
d'accepter ce sujet

Hommage respectueux.

A Monsieur TOUTAIN Directeur
de l'Institut National de
la Recherche Agronomique de
Toulouse, pour l'aide de son
laboratoire, et ses conseils
personnels

Qu'il trouve ici l'expression
de notre gratitude.

A mes parents

Qui m'ont permis de faire le métier qui me plait

Avec toute ma reconnaissance et mon affection.

A ma femme

Avec toute ma tendresse

A Messieurs ASCHER, FARGES et WEBER
des Laboratoires VETOQUINOL
qui nous ont beaucoup aidé dans la
réalisation de ce travail

Hommage respectueux.

P L A N

INTRODUCTION

CHAPITRE I

Pharmacocinétique de la phénylbutazone chez le cheval : données bibliographiques

I - Identification

1. Dénomination
2. Propriétés physico-chimiques

II - Pharmacocinétique de la PBZ

1. Administration
2. Distribution de la phénylbutazone
3. Métabolisme
4. Elimination

4.1. Elimination urinaire

5. Paramètres

CHAPITRE II

Absorption percutanée de la PBZ
Le diméthylsulfoxyde, excipient de la phénylbutazone
Données bibliographiques

I - Absorption percutanée de la phénylbutazone

1. Généralités
2. Absorption percutanée de la PBZ - Données bibliographiques

II - Le diméthylsufoxyde

1. Identification, propriétés physico-chimiques
2. Pharmacocinétique
3. Distribution
4. Métabolisme
5. Elimination

5.1. Urines
5.2. Poumons

UNIV. LIEGE

CHAPITRE III

Données expérimentales

I - Matériel et méthodes

1. Animaux
2. Administration et prélèvements
3. Techniques analytiques
4. Préparations pharmaceutiques
5. Analyse des résultats

II - Résultats

1. Données numériques

   1.1. Voie intraveineuse
   1.2. Applications cutanées

2. Analyse des résultats

   2.1. Voie intraveineuse
   2.2. Voie percutanée

DISCUSSION

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

INTRODUCTION

La phénylbutazone (PBZ) est un antiinflammatoire non stéroïdien du groupe des pyrazolés. Introduite en thérapeutique humaine en 1949 dans le traitement des inflammations de l'appareil locomoteur, la phénylbutazone est à l'heure actuelle l'antiinflammatoire le plus utilisé en médecine équine.

La phénylbutazone peut s'administrer par différentes voies : intraveineuse, intramusculaire ou locale ; l'objet de notre travail est de préciser certains paramètres pharmacocinétiques (vitesse d'absorption, biodisponibilité, concentrations locales) des différentes préparations dermatologiques de phénylbutazone commercialisées en médecine vétérinaire. Dans une première partie, nous ferons un bref rappel bibliographique sur les données pharmacocinétiques de la phénylbutazone chez le cheval. Dans la seconde partie seront rapportés les résultats obtenus dans le cadre d'une expérimentation personnelle.

CHAPITRE I

Pharmacocinétique de la Phénylbutazone chez le cheval : données bibliographiques

I- IDENTIFICATION

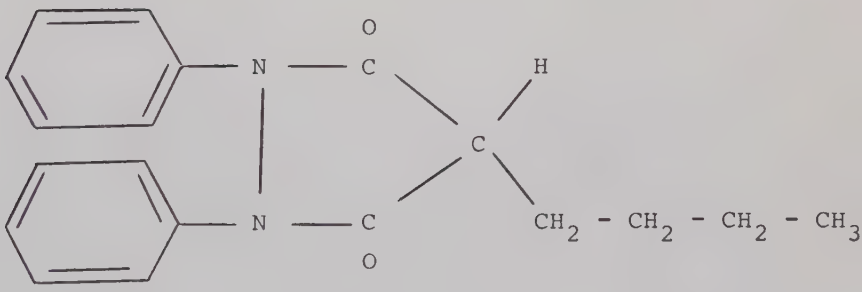
1. - Dénomination

- Dénomination commune internationale :
  phénylbutazone

- Dénomination chimique :
  4-butyl-1,2-diphényl-3,5 pyrazolidinidine

- Formule brute et poids moléculaire :
  C19 H20 N2 O2 = 308,4

- Formule développée :
  figure 1



2. - Propriétés physico-chimiques :

La PBZ se présente sous la forme d'une poudre cristalline blanche ou blanc jaunâtre, insoluble dans l'eau (1 %) ; elle est soluble à plus de 10 % dans le diméthylsufoxyde (DMSO)

- La PBZ est un acide faible dont le Pka est estimé à 4,4.

- Le sel de sodium de la PBZ est soluble dans l'eau, la solution est alcaline (pH = 8,2).

.../...

I- PHARMACOCINETIQUE DE LA PHÉNYLBUTAZONE

1. Administration

La phénylbutazone peut s'administrer par différentes voies intraveineuse (IV), intramusculaire (IM), orale (PO) ou localement sous la forme de pommade ou de crème.

- Voie IV : La PBZ peut être administrée sans inconvénient par la voie IV à raison de 4 g de principe actif pour un cheval adulte. L'injection doit être lente afin d'éviter une réaction de chancellement de l'animal (13). Deux types d'accidents sont signalés :

1) l'injection intraartérielle qui peut entraîner un collapsus fatal chez le cheval ;

2) l'injection périveineuse qui peut être à l'origine d'une phlébite car les préparations de PBZ sont alcalines.

- Voie orale : la PBZ peut s'administrer par voie orale sous la forme de bolus, ou de granulés. Cette voie est la plus pratiquée pour des traitements répétés . Selon GERRING et al. (10), le pic des concentrations plasmatiques est obtenu de 2 à 10 h après une administration orale de 8,8 à 13 $mg.kg^{-1}$ DE PBZ ; les auteurs remarquent une extrême variabilité dans la valeur des pics des concentrations plasmatiques.

Ainsi après administration d'une dose unique de 8,8 $mg.kg^{-1}$, le pic des concentrations plasmatiques peut évoluer de 5 à 27 $\mu g.ml^{-1}$ (GERRING et al. - 10)

.../...

- Voie intramusculaire : La PBZ peut être injectée par voie IM bien que cette modalité d'administration ne soit pas recommandable (2) pour les raisons suivantes :

. Par voie I.M., la résorption de la PBZ est lente car elle se fixe sur les protéïnes musculaires ; il en résulte que le pic de concentration plasmatique ne sera identifié que de 4 à 10 h plus tard (7), ce qui retarde d'autant l'occurrence de l'effet thérapeutique.

. Cette lente résorption explique que l'élimination urinaire de la PBZ sera prolongée et très variable d'un cheval à l'autre ; cela oblige à fixer un long délai d'attente avant une épreuve officielle (13).

. L'injection d'une solution alcaline est toujours irritante et on recommande la voie IM profonde afin de limiter les éventuels effets secondaires liés à cette irritation. Chaque fois que cela sera possible, la voie IV sera préférée à la voie IM ; la meilleure localisation pour pratiquer cette administration chez le cheval est la masse des fessiers ; à ce niveau, le débit sanguin est important et la résorption est plus rapide ; de plus, une légère irritation ne cause aucune boiterie contrairement à ce qui est vu lors de réactions locales au niveau des muscles pectoraux ; de même, une réaction locale dans les muscles de l'encolure gêne l'utilisation du cheval (dressage).

- Voie sous-cutanée : La voie sous-cutanée doit être formellement déconseillée.

.../...

2. Distribution de la Phénylbutazone :

Parvenue dans le sang, la PBZ se lie très fortement aux albumines plasmatiques : 96 % pour le cheval (9).

Cette très forte affinité pour les protéïnes plasmatiques explique que la PBZ puisse déplacer d'autres agents pharmacologiques également fixés sur ces protéïnes plasmatiques et partant, en augmenter les actions pharmacologiques et toxiques. Cela concerne certains sulfamides, les salicylés et les barbituriques.

La distribution de la fraction libre de la PBZ est mal connue ; selon GABEL et al (7) elle s'accumule dans les tissus enflammés ; en revanche, elle ne traverse pas les membranes synoviales saines ; selon BRUNE et al (4), elle s'accumule dans l'estomac, l'intestin grêle et les reins, ce qui explique les localisations préférentielles des lésions lors d'intoxication.

Chez la chèvre gestante, la PBZ traverse rapidement la barrière placentaire (3) et la concentration dans le sang foetal atteint 60 % de celle du sang maternel. La PBZ reste plus longtemps dans le compartiment foetal, et le foetus présente une cardio-accélèration pendant 18 heures ; 8 jours après la mise bas, les chevraux ont développé des signes d'insuffisance rènale ; il en est de même chez les agneaux et l'auteur recommande de ne pas utiliser la PBZ pendant la gestation. Une telle recommandation peut être étendue à la jument.

.../...

3. Métabolisme :

La PBZ est presque intégralement métabolisée par hydroxylation au niveau du foie et, chez le cheval, on ne retrouve que 2 % de la PBZ dans les urines après une administration de 2 g pour 450 kg.

3 métabolites sont identifiés : l'oxyphenbutazone (OPBZ), la gamma-hydroxyphenbutazone et la paragamma-dihydroxyphenylbutazone.

La rapidité du catabolisme hépatique est très différente d'une espèce à l'autre, comme en témoignent les temps de demi-vie plasmatique. Cette vitesse est également fonction de la posologie et de la répétition des doses, chez le cheval l'OPBZ inhibe les microsomes hépatiques (15) et partant, elle ralentit la dégradation de la PBZ ; il en résulte que le temps de demi-vie plasmatique est allongé ; pour une administration unique de 2 g pour 450 kg, la demi-vie plasmatique est de 3,5 h ; pour des administrations répétées de 2 $g.j^{-1}$ pendant 4 jours, la demi-vie s'allonge de 6,5 h. De même, le temps de demi-vie plasmatique est fonction de la dose ; il est de 6,5 h chez le cheval pour une dose unique de 4 g.

. Oxyphenbutazone :

C'est le principal métabolite de la PBZ ; ses propriétés anti-inflammatoires sont identiques à celle de la PBZ ; elle est liée à 87 % aux protéïnes plasmatiques chez le cheval et à 98 % chez l'homme ; sa durée de demi-vie plasmatique est de 5 à 7 h chez le cheval ; signalons que l'OPBZ est considérée comme étant moins ulcérigène que la PBZ chez l'homme, et à ce titre, elle est préférée à la PBZ.

.../...

. Hydroxyphénylbutazone :

Ce deuxième métabolite de la PBZ n'a aucune propriété antiinflammatoire ; il est uricosurique chez l'homme ; il est fixé à 93 % sur les protéïnes plasmatiques et chez l'homme, son temps de demi-vie plasmatique est de l'ordre de 8 à 10 h.

. Para gamma-dihydrophénylbutazone :

Ce métabolite, identifié chez l'homme, n'est pas signalé chez le cheval.

.../...

4. Elimination

4.1. Elimination urinaire :

La principale voie d'élimination de la PBZ et de ses métabolites est l'urine. Nous allons développer cette voie d'élimination pour le cheval car elle représente une importance pratique dans le cadre du contrôle anti-dopage.

Le premier métabolite à apparaitre est la gamma-hydroxyphénylbutazone (0 à 15 h après l'administration du PBZ) car elle est peu liée aux protéines. Après 12 h, l'OPBZ devient le principal métabolite ; le rapport de concentration de ces 2 métabolites permet d'estimer le temps de la dernière administration de PBZ.

La clairance urinaire de la PBZ et de ses dérivés est fonction du pH des urines : étant donné que la PBZ et ses dérivés sont des acides faibles, ils seront d'autant plus vite éliminés que le pH des urines est élevé ; inversement si les urines sont acides, l'élimination est ralentie car la PBZ et ses métabolites sont moins dissociés et partant, plus facilement réabsorbables.

Ces notions ont une importance pratique dans la mesure où le pH des urines chez le cheval peut être modifié de façon importante selon le régime alimentaire et l'exercice musculaire. Chez les chevaux de courses, l'alimentation à base de céréales entraîne la formation d'une urine acide, et partant, l'élimination de la PBZ sera plus lente que sur des chevaux nourris avec une ration à base de foin ou d'herbe. De même, à la suite d'une course, les urines sont acides.

.../...

Compte-tenu de ces facteurs de variation, nous présentons dans les tableaux 1 et 2 les délais de disparition de la PBZ et OPBZ dans les urines du cheval pour différentes voies d'administration et différentes posologies.

N.B. : Chez le cheval, les quantités totales éliminées représentent 25 % de la dose administrée, et on ignore le devenir des 75 % restants.

.../...

Tableau n° 1 :

Délais de disparition de la phénylbutazone (PBZ) et de l'oxyphenbutazone (OPBZ) dans les urines du cheval après la dernière administration.

VOIE	POSOLOGIE	URINES	METHODE DE DOSAGE	REFERENCE
Per.os	2 g. 450 kg^{-1}	PBZ : 36 h OPBZ : 48 h		Moss (13)
	4 g. 450 kg^{-1}	PBZ + OPBZ = 24 h ($2,7\ \mu g.ml^{-1}$)	Spectro-photomètre UV	Gabriel et Martin (8)
	8 g. 450 kg^{-1}	" " = 72 h ($0,8\ \mu g.ml^{-1}$)		
	8 g. 450 $kg^{-1}.3j^{-1}$	" " = 120 h ($0,5\ \mu g.ml^{-1}$)		
IV	2 g. 450 kg^{-1}	PBZ : 31 h OPBZ : 53 h	Spectro-photomètre UV	Finocchio et al (6)
IM	Les délais d'élimination sont plus longs (4 jours) et très variables.			Moss (13)

.../...

Tableau n° 2 :

Délais de disparition de la phénylbutazone (PBZ) et oxyphenbutazone (OPBZ) selon le pH des urines chez le cheval ; posologie de 5 $mg.kg^{-1}$ per os pendant trois jours ; d'après MOSS et HAYWOOD 1973.

Urines pH	Dosage de routine	Après extraction par un solvant
7,5 - 8,9	PBZ : 11 h OPBZ : 48 h	54 h
4,6 - 5,6	PBZ : 48 h OPBZ : 57 h	86 h

.../...

5. Paramètres

. Voie intra-veineuse :

- Pour une posologie unique de 2 g pour 450 kg, la durée de demi-vie plasmatique est de 3,5 h (15).

- Pour une posologie supérieure (4g), elle s'allonge à 6 h ; il en est de même pour des administrations répètées de 2 $g.j^{-1}$.

Après une administration unique de 2g, la PBZ atteint des concentrations plasmatiques de l'ordre de 30 $mcg.ml^{-1}$; elle disparait totalement du sang en 24 à 36 h ; cela ne veut pas dire qu'elle a entièrement disparu de l'organisme, car si on réalise une deuxième administration, les taux plasmatiques seront plus élevés.

. Voie intra-musculaire :

- L'injection de 4 g de PBZ (16) ne permet d'atteindre qu'une concentration maximale de 5,3 $mcg.ml^{-1}$ 3 heures plus tard ; 48 h après l'administration, la PBZ est encore détectable dans le plasma (0,5 $mcg.l^{-1}$).

.../...

CHAPITRE II

- Absorption percutanée de la PBZ et
- Le dimethylsufoxyde, excipient de la Phénylbutazone
- Données bibliographiques

I - ABSORPTION PERCUTANEE DE LA PHENYLBUTAZONE

1 - Généralités

L'absorption percutanée d'un principe actif est un phénomène complexe faisant intervenir de nombreux facteurs dont les plus importants sont :

- l'espèce :
  - . épaisseur du stratum corneum
  - . Densité des follicules pilosébacés

- la barrière cutanée :
  - . intégrité
  - . lieu d'application
  - . température cutanée
  - . dégré d'hydratation

- le principe actif :
  - . nature chimique, poids moléculaire, solubilité.

- l'excipient :
  - . composition, pH,...

.../...

2. Absorption percutanée de la PBZ - Données bibliographiques :

Les donnés de la littérature concernant l'absorption percutanée de la PBZ chez les animaux domestiques sont très limitées. Selon TIANO (16) une application locale de 10 g d'une pommade contenant de la PBZ (soit 500 mg de principe actif) au niveau du carpe chez le cheval ne permet de retrouver que des traces de PBZ dans le plasma (environ 100 $ngml^{-1}$ 3 heures après l'application).

La résorption de la PBZ au niveau de la peau peut être très largement influencée par la nature de l'excipient ; c'est ainsi que chez le lapin, l'application de PBZ seule ne permet pas de retrouver le produit dans le sang. En revanche, l'application de la PBZ mélangée avec du diméthylsufoxide (DMSO) facilite le passage ; la concentration en DMSO joue un rôle déterminant dans cette résorption ; avec une concentration de 5 % en DMSO, le passage est nul ; au contraire, avec un mélange contenant 15 % de DMSO, le passage est significatif (5).

Chez le rat, la concentration en PBZ des muscles sous-jacents au point d'application est d'autant plus importante que l'onguent est riche en DMSO.

Etant donné que notre travail expérimental a été effectué avec des préparations contenant différentes concentrations de DMSO nous allons faire un bref rappel bibliographique sur cet excipient.

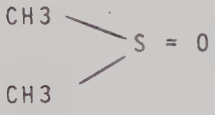
.../...

1. Identification, propriétés physicochimiques

- Formule brute, poids moléculaire :

C2 H6 OS = 78,13

- Formule développée fig. :



- Propriétés physiques :

Liquide, pratiquement sans odeur, ayant un léger goût sucré, il est difficelement inflammable.

- Densité :

1, 09 58 à 25°C

- Point d'ébullition :

189°C

- Solvant dipolaire :

Il est soluble dans l'eau, l'éthanol, le chloroforme ; très hygroscopique, il peut absorber plus de 70 % de son poids en eau, le DMSO est un solvant pour de nombreux agents pharmacologiques et phytosanitaires (substances aromatiques, chaines carbonées insaturées, composés azotés).

.../...

2. Pharmacocinétique

. Absorption percutanée :

Le DMSO est capable de franchir la barrière cutanée intacte sans créer de lésions épidermiques. KOLB (12) après avoir appliqué du DMSO marqué (35 S ou 3H) sur la peau de rat constate une apparition rapide de DMSO dans le sang, le pic de concentrations plasmatiques (180 µg/ml) est vu 10 mn après l'application et 80 % de la dose est résorbée en 1 heure. Chez le chien beagle, l'absorption est plus lente, le plateau des concentrations plasmatiques (80-120 µg/ml) est vu après un délai de 45 mn et persiste pendant 7 h ; 1 heure après l'application, 80 % de la dose appliquée est résorbée ; des données similaires sont retrouvées chez le lapin.

Chez l'homme, le DMSO apparait en 5 mn dans le sang, une concentration maximale étant vue 4 à 6 h après l'application et les taux sanguins persistent pendant 36 à 72 h.

3. Distribution

Une fois résorbé, le DMSO se distribue dans l'intégralité de l'organisme en moins de 30 mn aussi bien chez le rat que le lapin. Il n'y a aucun site d'accumulation préférentielle.

.../...

4. Métabolisme

Le DMSO est métabolisé par différents tissus : foie, muscle, rein,...

Le DMSO peut être oxydé en diméthylsulfone (DMSO2) ou réduit en diméthylsulfide (DMS). L'importance respective de ces 2 composés étant fonction de l'espèce ; le soufre du DMSO peut suivre le même métabolisme que le soufre des matières organiques et servir à la synthèse de protéines ou encore donner des sulfates dont l'accumulation dans l'oeil serait à l'origine de troubles oculaires.

.../...

5. Elimination

La principale voie d'élimination du DMSO et du DMSO2 est l'urine. Pour les bovins où le DMS est un catabolite important, l'élimination se fera également par voie pulmonaire.

5.1. - Urines :

Chez le rat, 65 à 75 % du DMSO marqué est retrouvé en 24 h dans les urines.

Chez le chien, il faut attendre 36 h pour en récupèrer 50 % lorsque le DMSO est injecté par voie IV et par voie percutanée, l'élimination urinaire peut durer 15 jours.

Chez les bovins, le pic d'élimination urinaire du DMSO est vu 6 à 12 h après une application locale, l'élimination étant complète en 12-28 h.

L'homme, dans les conditions physiologiques, élimine 5 à 10 mg de DMSO2 par 24 h. Après une administration de DMSO marqué ($1 g.kg^{-1}$), l'élimination urinaire de DMSO dure 48 h, et cela représente 13 % de la dose administrée ; l'élimination du DMSO2 débute 8 h après l'administration et persiste pendant 48 h. Le DMSO2 éliminé par les urines représente 18 % du DMSO administré (HUCCKER). Selon KOLB (12), il faut attendre 8 jours pour que soit totalement éliminé le DMSO injecté par voie IV et 15 jours pour récupèrer 50 % du DMSO lorqu'il est appliqué sur la peau.

.../...

5.2. Poumons

Le DMS est éliminé par les poumons. Cette voie est négligeable pour la plupart des espèces (environ 1 % du DMSO en 60 heures) sauf chez les bovins. La présence de DMS est responsable de l'odeur aliacée de l'haleine et d'une sensation de goût sucré dans la bouche. Les effets justifient le port de gant lors de l'application de phénylbutazone sous la forme de crème.

Conclusions :

Le DMSO est un produit très rapidement résorbé par la peau et son principal catabolite, le DMSO2, est une substance physiologiquement présente chez les mammifères.

.../...

CHAPITRE III

Données expérimentales*

* Travail effectué à l'Institut National de la Recherche Agronomique Station de Pharmacologie-Toxicologie 180 chemin de Tournefeuille - 31300 TOULOUSE

Deux objectifs ont été poursuivis dans notre travail expérimental : évaluer les paramètres de résorption cutanée de différentes préparations dermatologiques de Phénylbutazone, actuellement commercialisées sur le marché vétérinaire et comparer les résultats obtenus avec ceux d'une nouvelle préparation galénique pour laquelle la concentration en DMSO a été augmentée de façon importante. Afin de pouvoir évaluer les paramètres de résorption cutanée, une étude préalable de la pharmacocinétique de la PBZ par voie intraveineuse a été effectuée sur tous les chevaux.

../...

I - MATERIEL ET METHODES

1. Animaux

Deux lots de 8 et 7 chevaux ont été utilisés, le premier groupe est constitué de chevaux anglo-arabes, pesant entre 380 et 490 kg, ils sont entretenus sur un paturage. Le second groupe est constitué de chevaux de selle de club hippique de l'Ecole Nationale Vétérinaire. Pesant entre 480 et 700 kg, ils sont entretenus en permanence dans des stalles et ils reçoivent une ration à base d'un aliment complet et de paille.

2. Administration et prélèvements

La phénylbutazone (PHENYLARTHRITE, VETOQUINOL) a été administrée par voie intra-veineuse (veine jugulaire gauche) à raison de 2 ou 4 g in toto de principe actif. La durée d'injection a été inférieure à 20 secondes.

Les préparations dermatologiques de PBZ ont été appliquées au niveau du jarret gauche, ou des 2 jarrets selon la posologie étudiée. La surface d'application a été estimée à 800 cm^2 par jarret. La durée du massage a été de 15 minutes pour chaque application.

Un délai minimal de 20 jours a été respecté entre l'administration intraveineuse et l'application cutanée de PBZ.

.../...

Les prélèvements de sang ont été effectués au niveau de la veine jugulaire droite. Le sang est recueilli sur des tubes héparinés ; les temps de prélèvements ont été identiques pour tous les chevaux. Pour la voie IV, les prises de sang ont été effectuées à 1, 2, 4, 8, 16, 32 minutes, 2, 4, 8, 24, 48 et 72 heures. Pour les applications cutanées, les prélèvements ont été effectués à 10 minutes, 2, 4, 8, 24, 48 et 72 heures.

Après centrifugation pendant 10 minutes à 3000 tours par minute, les plasmas sont stockés à -21°C jusqu'à l'analyse. Sur 2 chevaux des prélèvements de liquide synovial ont été réalisés au niveau de la fontaine du jarret 2, 4 et 6 heures après l'application de préparations dermatologiques.

.../...

3. Techniques analytiques :

Les concentrations plasmatiques de PBZ ont été évaluées par une technique de chromatographie liquide haute performance décrite par ALVINERIE (1). Après acidification avec de l'acide chlorydrique (0,1 N), les plasmas sont agités pendant 30 secondes au vortex avec un solvant organique (Hexane), après centrifugation (10 000 Tpm, 10 mn) la phase organique contenant la PBZ est séparée par filtration ; le solvant est alors évaporé à 60°C sous atmosphère azotée. Le pourcentage d'extraction est de 65 $\pm$ 2 % ; les résidus sont repris par un solvant d'élution : acide acétique et méthanol (65 % de méthanol et 35 % d'acide acétique à 2%). Les échantillons ainsi obtenus sont analysés dans un chromatographe, (model 6000 A, Waters Assoc., Milford USA); avec un injecteur universel (U. 6K, Waters), la détection s'effectue dans l'ultraviolet (GM 770, Shoeffel instruments). Le temps de rétention est de 6 mn et le seuil de sensibilité de 20 ng/ml.

.../.

4. Préparations pharmaceutiques

Les préparations commerciales suivantes ont été utilisées :

- Phenylarthrite crème : (Vétoquinol)

Phénylbutazone	5 % (sel disodique)
Lidocaïne	1 % (chlorhydrate)
DMSO	15 %

- Linizone : (Rigaux)

Phénylbutazone	2 g
Acétate basique de plomb	62,5 ng
Camphre	1,5 g
Extrait d'huile de jusquiame composée	1,25 g
Excipient Q.S.P.	100 ml

- Caltrone : (SOFCA)

Phénylbutazone	2,5 %
Alpha-chymotrypsine	0,3 %
Histamine	0,1 %
Lidocaïne	2,0 %
Excipient spécial pénètrant	100 g

En outre, deux pommades non commercialisées ont été testées, elle répondent à la composition suivante :

- Phénylarthrite : (Vétoquinol)

Phénylbutazone (sel sodique)	20 g
Excipient Q.S.P.	100 ml

Phénylbutazone	2 %
DMSO	60 %
Excipient Q.S.P.	100 g

Le pH de cette préparation est de 4.

Protocole expérimental : le tableau 3 précise la nature des interventions réalisées sur chaque cheval.

Tableau n° 3 : Traitements (posologie exprimée en g in toto)

Cheval	PBZ IV	Phénylarthrite Crème	Linizone	Caltrone	PBZ DMSO 60 %
1	2	_	_	_	2
2	2	_	_	_	2
3	2	_	_	_	2
4	2	_	_	_	2
5	2	_	_	_	2
6	4	_	2	2	4
7	4	2	_	2	4
8	4	2	_	_	4
9	-	_	_	_	4
10	-	2	2	_	-
11	_	_	_	_	4
12	_	_	2	2	-

.../...

5. Analyse des résultats

L'analyse mathématique des résultats obtenus après les administrations intraveineuses de phénylbutazone a été réalisée par la technique des régressions linéaires, les calculs ont été effectués sur les valeurs moyennes. Pour la voie intraveineuse, les principaux paramètres pharmacocinétiques ont été obtenus à partir des équations classiquement proposées (17).

Le calcul des biodisponibilités, c'est à dire du pourcentage de PBZ qui est effectivement résorbé a été effectué par la méthode des trapèzes.

.../...

II - RESULTATS

1. Données numériques :

1.1. - Voie intraveineuse :

Les tableaux 4 et 5 et les figures 1 et 2 précisent la valeur des concentrations plasmatiques de PBZ obtenues après l'administration de 2 et 4 g de PBZ.

.../...

Tableau n° 4 : concentrations plasmatiques de PBZ (µg/ml) après une administration intraveineuse de PBZ 2 g in toto.

Cheval / Temps (h)	1	2	3	4	5	Moyenne (± SD)
0,01666	34	48	53	60	57	50,4 (10,21)
0,0333	28,5	46	48	42	45	41,9 (7,79)
0,0667	24	33	39	37	35	33,9 (5,8)
0,1333	18	27	36	26	26	26,6 (6,38)
0,2666	17	24	28	23	17,5	21,9 (4,64)
0,5233	12	29	23	21	14	17,8 (4,65)
2	5,5	11	14	12	8	10,1 (3,36)
4	2	8	10	11	5	7,2 (3,7)
8	2	5	4,5	3	0,5	3,9 (1,34)
24	0,6	0,6	0,5	1	ND	0,64 (0,207)
48	0,2	0,3	0,35	0,47	ND	0,26 (0,176)
72	0,18	0,3	0,2	0,36	ND	0,17 (0,12)
96	0,12	0,1	0,3	ND		0,1 (0,12)

.../...

Tableau n° 5 : concentrations plasmatiques en PBZ (µg/ml) après une administration intraveineuse de 4 g in toto.

Cheval / Temps (h)	6	7	8	Moyenne (± SD)
0,01666	84	103	72	86 (15,5)
0,0333	65	84	48	65,5 (18,00)
0,0667	60	60	44	51,4 (9,23)
0,1333	57	58	34	50 (13,5)
0,2666	52	55	31	46 (13,0)
0,5333	44	49	26	40 (12,0)
2	31	32	10	24 (12,4)
4	20	19	7	15 (7,2)
8	14	16	7	12 (4,7)
24	2	5	1,5	2,8 (1,89)
48	0,5	1,3	0,5	0,76 (0,46)
72	0,2	1	0,35	0,5 (0,42)
96	0,2	0,4	0,3	0,3 (0,11)
120	0,2	0,4	0,2	0,26 (0,15)

.../...

Fig. 1

EVOLUTION DES CONCENTRATIONS PLASMATIQUES DE PBZ ADMINISTREE PAR VOIE IV A RAISON DE 2 g IN TOTO.

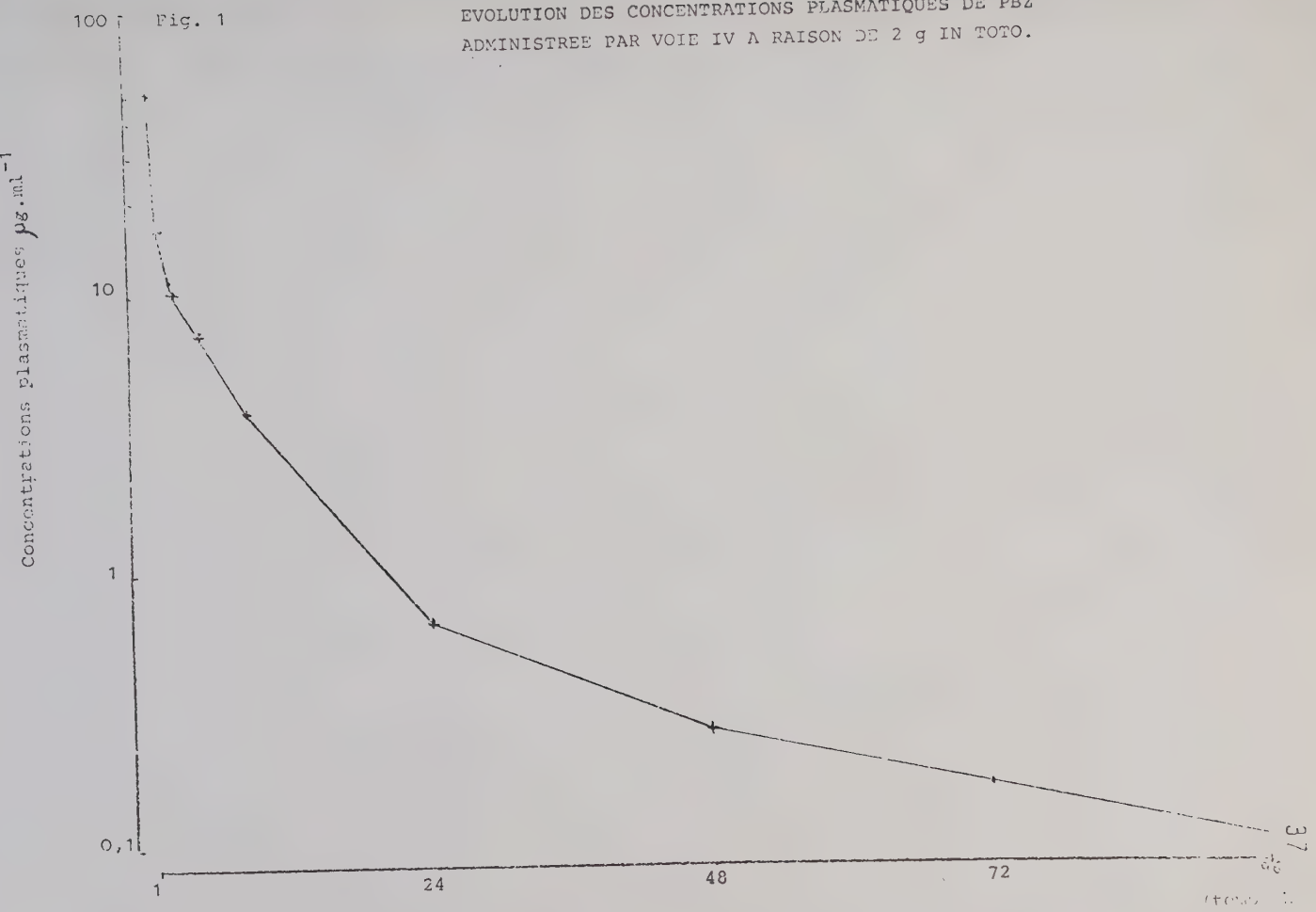
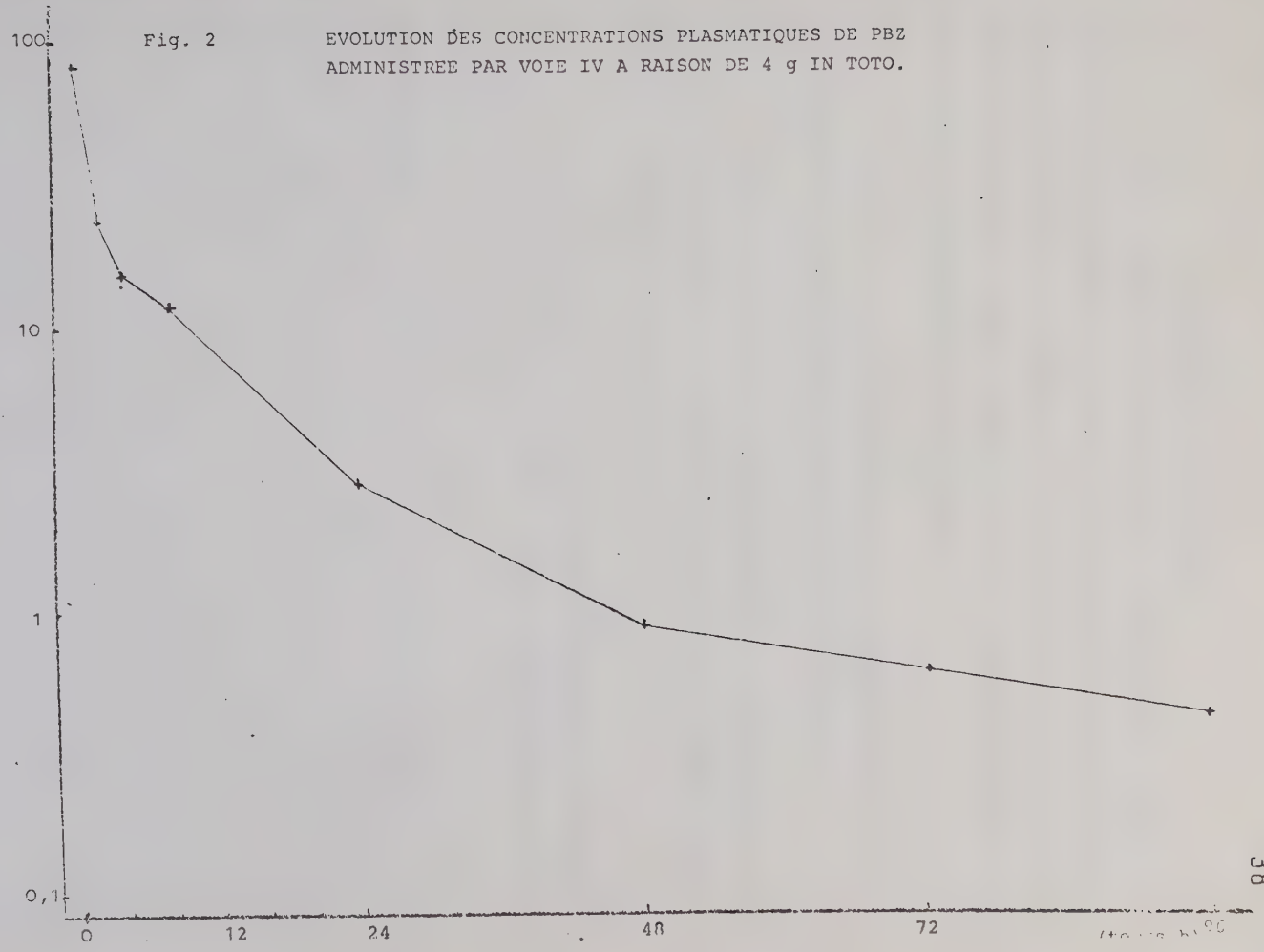


Fig. 2 EVOLUTION DES CONCENTRATIONS PLASMATIQUES DE PBZ ADMINISTREE PAR VOIE IV A RAISON DE 4 g IN TOTO.



1.2. - Applications cutanées :

A la suite d'application cutanée des spécialités CALTRONE et LINIZONE, aucune concentration plasmatique n'a franchi le seuil de détectabilité (20 ng/ml) ; avec PHENYLARTHRITE Crème, de très faibles concentrations ont été observées dans le sang (de 18 à 180 ng/ml).

Des valeurs similaires ont été obtenues dans le liquide synovial de 2 chevaux (entre 20 et 80 ng/ml).

Les tableaux 6 et 7 précisent la valeur des concentrations plasmatiques observées après l'application de la formule contenant 60 % de DMSO.

Tableau n° 6 : Concentration plasmatique en PBZ (ng/ml) après l'application d'une préparation contenant 60 % de DMSO et 2 g de PBZ.

Cheval / Temps (h)	1	2	3	4	5	Moyenne (± SD)
0,164	810	510	200	150	180	370 (256)
2	510	400	150	150	180	278 (149)
4	460	400	150	200	160	274 (130)
8	360	200	150	100	160	194 (89)
24	350	200	100	50	80	156 (109)
48	330	100	ND	50	40	130 (117)
72	250	ND	ND	30	40	106,7 101,4

.../...

Le tableau 7 précise la valeur des concentrations plasmatiques de PBZ obtenues après l'application de 2 g de PBZ sur chaque jarret.

Tableau n° 7 : Concentration plasmatique (ng/ml) en PBZ après application d'une préparation contenant 60 % de DMSO et 4 g de phénylbutazone.

Cheval / Temps (h)	6	7	8	9	11	Moyenne (± SD)
0,164	12	64	10	22	65	34,6 (24,8)
2	72	99	30	55	65	64,2 (22,5)
8	130	150	65	350	260	191 (101)
24	88	65	78	410	260	180,2 (135,2)
48	82	27	27	76	87	59,8 (27)
72	40	20	37	16	32	29 (9,4)
96	20	14	20	0	0	18 (2,8)

.../...

Tableau n° 8 : Concentrations plasmatiques de phénylbutazone en $\mu g\ ml^{-1}$ après application cutanée de 2 g de principe actif "dernière formule sans DMSO"

Cheval / Temps	10	14	15
10 mn	0,2	0,11	0,04
2 h	0,22	0,09	0,06
4 h	0,21	0,11	0,09
8 h	0,33	0,07	0,07
24 h	0,32	0,15	0,07
48 h	0,28	0,11	-
72 h	0,29	0,06	0,045

.../...

Tableau n° 9 : Valeurs des concentrations en phénylbutazone dans le liquide synovial en comparaison avec les concentrations plasmatiques en $ug.ml^{-1}$.

1er cheval	Plasma	Liquide synovial
15 mn	0,10	0,09
2 h	0,11	0,05
8 h	0,16	0,05

	Plasma	Liquide synovial
15 mn	0,18	0,10
2 h	0,20	0,09
8 h	0,26	0,05

.../...

2. Analyse des résultats

2.1. - Voie intraveineuse

La figure 1 précise l'évolution des concentrations plasmatiques de PBZ administrée par voie IV à raison de 2 g in toto. L'inspection des données suggère immédiatement l'existence de 3 phases dans la décroissance de la phénylbutazone. Une première phase rapide (entre 0 et 0,5 h) correspond à la distribution rapide de la PBZ dans l'organisme ; de 30 mn à 24 h la décroissance est plus lente et correspond à une première phase d'élimination ou à une distribution dans un compartiment profond, enfin entre 24 et 96 h, la décroissance devient très lente et elle correspond à la deuxième phase d'élimination de la PBZ ; cette évolution suggère que les données peuvent être décrites de façon adéquate par un modèle bicompartimental pendant les 24 premières heures et par un modèle tricompartimental sur l'ensemble des 96 h. Ce tableau 6 précise les valeurs des paramètres obtenues pour l'analyse bicompartimentale.

La figure 2 représente l'évolution des concentrations plasmatiques chez les chevaux ayant reçu 4 g de PBZ par voie IV, une analyse similaire à la précèdente a été réalisée et les résultats obtenus pour l'analyse bicompartimentale sont présentés dans le tableau 9.

.../...

Tableau n° 10 : Pharmacocinétique de la phénylbutazone chez le cheval, voie IV, posologie 2 et 4 g in toto. Calculs effectués sur les valeurs moyennes - modèle bicompartimental.

PARAMETRES	2 g in toto n = 5	4 g in toto n = 3
Concentration plasmatique :		
au temps t : $Cp = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t}$		
au temps t = 0 : $C\overset{\circ}{p} = A + B$	41,6	66,7
Droite de distribution :		
extrapolation à t = 0 : A	29,94 gml^{-1}	42,57
pente α	3,31 h^{-1}	1,99 h^{-1}
Temps de demi-vie plasmatique $t_{1/2}$ (α)	0,209 h	0,34 h
Droite d'élimination :		
extrapolation à t = 0 : B	11,73 gml^{-1}	24,13 g
pente β	0,1226 h^{-1}	0,0904 h^{-1}
temps de demi-vie plasmatique $t_{1/2}$ (β) = 0,693 /β	5,65 h	7,66 h
Volume apparent de distribution :		
Vd (β) = Dose/B	0,42 lkg^{-1}	
Microconstantes de transfert :		
du compartiment central vers le compartiement périphérique $K_{21} = A'\beta + B'\alpha$ avec A' = A / $C\overset{\circ}{p}$ et B' = B / $C\overset{\circ}{p}$	1,01 h^{-1}	0,774 h^{-1}
du compartiment périphérique vers le compartiment central $K12 = \alpha + \beta - K_{21} = K_{el}$	2,01 h^{-1}	1,077
Constante d'élimination :		
$K_{el} = \alpha\beta / K_{21}$	0,401 h^{-1}	0,233
Rapport entre les quantités existant dans chaque compartiment après équilibre de pseudodistribution :		
$Fc = K_{12} / (K_{21} - \beta)$	2,26	1,58

.../...

Lorsque la totalité des données sont prises en considération (0 à 96 ou 120 h) une équation triexponentielle est nécessaire pour décrire de façon adéquate les données car au delà de 24 h, la vitesse d'élimination de la PBZ est diminuée. Pour une posologie de 2 g in toto, il apparait que la troisième phase de décroissance a un temps de demi-vie de l'ordre de 34,6 h et pour une posologie de 4 g, une valeur similaire de 25 h a été calculée ; toutefois, les concentrations mesurées au delà de 24 h sont basses et les valeurs précèdentes doivent être considèrés comme des approximations.

2.2. - Voie percutanée :

Seuls les essais ayant été effectués avec la formule enrichie avec du DMSO ont fait l'objet d'un calcul de biodisponibilité. Le tableau 10 précise pour chaque cheval les valeurs obtenues.

Compte-tenu du fait que les valeurs des concentrations plasmatiques sont toujours restées faibles, les autres paramètres d'absorption n'ont pas été calculés (vitesse de résorption, temps de concentration maximale,...)

.../...

Tableau n° 11 : Biodiponibilité de la PBZ appliquée par voie percutanée à raison de 2g (chevaux 1 à 5) ou 4 g (chevaux 6 à 8) ; les valeurs correspondent à des surfaces (µg/ml/mn).

Chevaux / Voie	1	2	3	4	5	6	7	8
Intraveineuse	4832	8543	9517	7084	10053	30121	12020	23848
Percutanée	1577	652	267	176	915	280	252	396
Biodisponibilité %	32,6	7,6	2,8	3,9	9,1	0,9	2,1	1,7

.../...

DISCUSSION

Notre travail expérimental avait pour objectif d'évaluer l'importance de la résorption cutanée de la phénylbutazone chez le cheval. En effet, pour agir, la phénylbutazone doit parvenir sur les lieux d'inflammation et l'utilisasation d'une préparation dermatologique repose sur le postulat qu'une application cutanée sera en mesure de réaliser des concentrations plus importantes au niveau d'une articulation sous-jacente qu'une administration par voie générale. Afin d'évaluer la quantité résorbée par voie percutanée, des mesures de biodisponibilités ont été réalisées avec différentes préparations dermatologiques de PBZ ; sur le plan théorique, il a été montré que le pourcentage de résorption d'un produit par une voie d'administration donnée, pouvait être estimé, en évaluant le rapport entre les surfaces sous tendues par les courbes de concentrations plasmatiques obtenues après une administration IV (voie de référence, biodisponibilité de 100 % par définition) et les courbes de concentrations plasmatiques obtenues après administration par la voie étudiée. C'est la raison pour laquellle nous avons dans un premier temps réalisé une étude pharmacocinétique de la PBZ par voie IV ; les paramètres ainsi identifiés sont similaires à ceux qui sont classiquement rapportés dans la littérature, pour les 24 premières heures. Cependant, la sensibilité de notre étude analytique (20 ng/ml) a montré qu'au delà de 24 h, la décroissance des concentrations plasmatiques de PBZ devenait beaucoup plus lente et que des temps de demi-vie plasmatique de 20 à 30 h pouvaient être suggérés pour la phase finale d'élimination.

.../...

L'application des préparations dermatologiques actuellement commercialisées nous a montré que les concentrations plasmatiques en PBZ restaient inférieures à la limite de sensibilité de notre technique (CALTRONE, LINIZONE) ou très faible, c'est à dire de l'ordre de 100 ng/ml pour PHENYL-ARTHRITE Crème. Un tel résultat était déjà signalé pour une préparation dermatologique étudiée par TIANO (16), il en résulte que la biodisponibilité systémique de ces préparations dermatologiques peut être considèrée comme voisine de zéro. Cela veut dire que l'application de ces préparations est probablement sans intérêt thérapeutique. Toutefois, une telle conclusion repose sur la comparaison des concentrations plasmatiques de PBZ après des administrations IV et cutanée et il est possible d'envisager que la PBZ a été effectivement résorbée en quantité suffisante pour créer localement une concentration efficace sans pour autant entrainer une élevation des concentrations plasmatiques ; c'est la raison pour laquelle nous avons, sur 2 chevaux, prélevé du liquide synovial (fontaine du jarret) juste au-dessus de la zone d'application. Dans ces conditions, les concentrations retrouvées ont été identiques à celles des plasmas ce qui nous permet de suggérer que les produits actuellement commercialisés ne sont pas résorbés par la peau.

Devant cette insuffisance de la résorption percutanée de la PBZ, nous avons tenté d'améliorer les formulations galéniques en augmentant la concentration en DMSO. Cet excipient ayant la capacité d'augmenter la pénétration de la PBZ sur d'autres espèces comme le lapin.

Les résultats obtenus ont été légèrement supérieurs à ceux des préparations conventionnelles. Toutefois, les valeurs calculées pour les biosdisponibilités sont toujours restées faibles sauf sur un cheval (de l'ordre de 2 à 7 %).

Devant l'insuffisance de ces résultats, suite à l'interdiction du DMSO en médecine humaine, et le manque de stabilité de cette préparation à 60 % de DMSO, les laboratoires VETOQUINOL ont mis à notre disposition une nouvelle crème dermatologique ne renfermant ni DMSO, ni lignocaïne. Cette dernière s'est avérée équivalente à la formulation contenant du DMSO, en conséquence, il apparaît que la présence du DMSO n'offre guère d'intérêt. Toutefois, il importe de remarquer que nos expériences ont été conduites sur des chevaux ayant des articulations saines. Devant la satisfaction éprouvée par de nombreux vétérinaires avec l'utilisation de la formulation dite PHENYLARTHRITE Crème qui renfermait un peu de DMSO, on peut se demander si le phénomène inflammatoire n'influerait pas de façon importante sur la pénétration transcutanée de certains principes actifs dont la phénylbutazone chez le cheval.

.../...

Reprenant les mêmes conditions expérimentales, sur 3 chevaux déjà utilisés, nous avons appliqués 2 g de principe actif de cette nouvelle formule et obtenus les résultats suivants :

Tableau n° 12 : Comparaison des résultats des biodisponibilités en p.cent.

CHEVAUX	13	14	15
Formule à 60 % DMSO	7,6	2,8	3,9
Formule sans DMSO	14,9	4,8	4

Il ressort de cette ultime comparaison que la fabrication d'une pommade dermatologique renfermant du DMSO et destinée au cheval n'a aucun d'intérêt.

.../...

CONCLUSION

Ce travail de thèse avait pour objet d'évaluer la biodisponibilité percutanée de différentes formulations dermatologiques de phénylbutazone.

L'utilisation d'une technique analytique sensible nous a permis de mettre en évidence une très faible biodisponibilité systémique des différentes préparations utilisées. En outre, la présence de diméthyl sulfoxide dans l'excipient ne semble pas modifier la pénétration de la phénylbutazone.

Bien que les essais aient été pratiqués sur des articulations saines, il est probable que cette modalité d'application reste d'un intérêt limité puisque les concentrations en phénylbutazone dans le liquide synovial restent très inférieures aux concentrations actives.

VU : Le Professeur de l'Ecole Vétérinaire
rapporteur

Pr Y RUCKEBUSCH

VU : Le Directeur de l'Ecole Vétérinaire

ECOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE - DIRECTION -

Professeur : R. LAUTIE

VU : Le Président de la Thèse

Professeur MONTASTRUC

VU et PERMIS D'IMPRIMER
Toulouse, le 2 - 02 - 1983
Le Président de l'Université Paul Sabatier

UNIVERSITÉ PAUL SABATIER TOULOUSE

Professeur D. BANCEL

BIBLIOGRAPHIE

1. ALVINERIE M.
Reversed-phase high performance liquid chromatography of phenylbutazone in body fluids.
J. of Chromatography, 1980, 181, 132-134.

2. BOOTH NH.
Non narcotic pharmacology and therapeutics
Meyer Jones. L, Booth. N.H., Mc Donald L.E ames
The Iowa State University Press - 4th ed., 1977.

3. BOULOS B.M., DAVIS L.E., LARKS S.D., LARKS G.G., SIRTORI C.R., ALMOND C.H.
Placental transfer of drugs. IV placental transfer of chlorpromazine, pentobarbital and phenylbutazone with fetal electrocardiographic changes as determined by direct lead trancing.
Arch. Int. Pharmacodyn. Ther., 1971, 194, 403-414.

4. BRUNE K., GLATT M., GRAFF P.
Mechanism of action and antiinflammatory drugs.
Gen. Pharmacol., 1976, 7, 27-33.

5. CROS-BONNEMAISON S.
Contribution à l'étude expérimentale de l'activité toxique et tératogène du diméthylsulfoxyde à l'égard de l'embryon de poulet.
Thèse Dr Sciences Naturelles, 1970, Toulouse.

6. FINOCCHIO J.E., OZOG F.J., OEHME F.W., JOHNSON J.H., OSBALDISTIN G.W.
Detection of phenylbutazone and oxyphenbutazone in urine of thoroughbreds.
J. Am. Vet. Ass., 1970, 156, 454-456.

7. GABEL A.A., TOBIN T.T., RAY R.S., MAYLIN G.A.
Phenylbutazone in horses. A review.
J. Equine Med. Surg., 1977, 1, 221-225

8. GABRIEL K.L., MARTIN J.E.
Phenylbutazone : short term versus longterm administration to thoroughbred and standardbred horses.
J. Amer. Vet. Med. Ass., 1962, 140, 337-341

.../...

9. GANDAL C.P., DAYTON P.G., WEINER M., PEREL J.M.
Studies with phenylbutazone, oxyphenbutazone and paradichlorophenylbutazone in horses.
Cornell. Vet., 1969, 599, 577-580.

10. GERRING E1., LEES R., TAYLOR J.B.
Pharmacokinetics of phenylbutazone and its metabolits in horses.
Equine Vet. Jour., 1981, 13, 152-157.

11. HUCKER H.B., AHMAD P.M. and MILLER E.A.
Absorption, distribution and metabolism of dimethylsulfoxyde in the rat, rabbit and Guinea Pig.
J. Pharmac. Exp. Ther., 1966, 154, 176-184.

12. KOLB K.H., JAENICKE G., KRAMER M., SCHULZE PE.
Absorption, distribution and elimination of labeled dimethylsulfoxide in man and animals.
Ann. N.Y. Acad. Sci., 1967, 141, 85-95.

13. MOSS M.S.
Uses and misuses of antiinflammatory drugs in racehorses.
Equine Vet. J., 1972, 4, 69-73.

14. MOSS M.S., HAYWOOD P.E.
Persitence of phenylbutazone in horses producing acid urines.
Vet Rec., 1973, 93, 124-126.

15. PIPERNO E.E., ELLIS D.J., GETTY S.M., BRODY T.M.
Plasma and urine levels of phenylbutazone in the horse.
J.A.V.M.A., 1968, 153, 195-198.

16. TIANO F.
Etude pharmacocinétique de la phénylbutazone chez le cheval de sport. Application des résultats au contrôle antidopage et à la visite d'achat.
Thèse médicale vétérinaire Lyon 1971

17. WAGNER J.G.
Fundamentals and Clinicals Pharmacokinetics.
Drug Intelligence Publications.
Inc. Hamilton, Illinois, 1975.